

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



09/587574

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

RECEIVED

Aktenzeichen:

198 40 875.7

OCT 17 2000

Anmeldetag:

1. September 1998

OFFICE OF PETITIONS
DEPUTY A/C PATENTS

Anmelder/Inhaber:

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin,
Berlin/DE

Bezeichnung:

Mittel zur Diagnose und zur Therapie von
Tumorerkrankungen

Priorität:

02.09.1997 DE 197 38 205.3

IPC:

C 07 K, A 61 K, C 07 H

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. August 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Seiler



09/587574

Mittel zur Diagnose und zur Therapie von Tumorerkrankungen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Wege zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen durch Ausnutzung molekularbiologischer Zusammenhänge bei der Tumorentstehung. Sie betrifft im einzelnen ein Mittel zur Diagnose von Tumorerkrankungen, und darauf aufbauend ein Mittel zur Therapie. Sie betrifft ferner das neue Protein Conductin, seine Mutanten und Varianten sowie Teile davon, die dazu analogen cDNA-Sequenzen und deren Verwendung in gentherapeutischen und pharmakologischen Verfahren. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

15 Cadherine und Catenine bilden Zelladhäsionskomplexe, die in zahlreichen Geweben für die Anheftung der Zellen aneinander verantwortlich sind. Die Cadherine sind Transmembranproteine und stellen den direkten Kontakt zwischen benachbarten Zellen her. - α , β - und γ -Catenin sind zytoplasmatische Komponenten, die die Cadherine mit dem Aktin-Zytoskelett verbinden. Neben der Funktion bei der Zelladhäsion haben Catenine auch eine entscheidende Rolle bei Signaltransduktionsprozessen. β -Catenin in Vertebraten und das homologe Segmentpolaritäts-Genprodukt Armadillo in Drosophila werden durch den Wnt/Wingless-Signalweg stabilisiert (Nusse, R., Cell 89, 321-323, 1997). Dies führt zu einer Erhöhung der zytoplasmatischen, nicht an Cadherin gebundenen Fraktion dieser Proteine, die daraufhin mit HMG-Transkriptionsfaktoren der LEF-1/TCF-Familie wechselwirken können. Als Resultat wird β -Catenin/Armadillo in den Zellkern transportiert, wo es zusammen mit den LEF/TCF-Proteinen an DNA bindet und bestimmte Gene aktiviert (Behrens, J. et. al., Nature 382, 638-642, 1996).

Dieser Signalweg spielt auch eine Rolle bei der Tumorentstehung. In Kolonepithelzellen wird der zytoplasmatische Pool von β -

B 0 1 0 9 0 0

2

Catenin durch das Tumorsuppressor-Genprodukt APC (Adenomatosis Polyposis Coli) streng reguliert. Mutationen von APC, wie sie in etwa 80% aller Kolonkarzinome auftreten, führen zu verkürzten Formen des APC Proteins, die nicht mehr in der Lage sind β -Catenin zu destabilisieren. Dadurch findet man in diesen Tumoren permanente Komplexe von β -Catenin mit dem HMG-Transkriptionsfaktor TCF-4, welche für die Transformation der Zellen verantwortlich gemacht werden. Diese Theorie wird gestützt durch den kürzlichen Befund, daß in Tumoren, in denen APC nicht verändert ist, Mutationen von β -Catenin auftreten. Diese führen ebenfalls zur zytoplasmatischen Stabilisierung von β -Catenin und zur Assoziation mit LEF-1/TCF-Faktoren (Morin, P.J. et. al., Science 275, 1787-1790).

A Die Erfindung hat das Ziel, einen neuen Weg zur Verhinderung der Tumorentstehung zu finden. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Kontrolle der Regulation von β -Catenin in Körperzellen zu entwickeln.

Gegenstand der Erfindung ist ein neues Protein, welches an β -Catenin bindet und zu dessen zytoplasmatischen Abbau führt. Dieses Protein hat die Aminosäuresequenz gemäß Abb. 1 und wurde als CONDUCTIN bezeichnet.

Die Erfindung beruht nun auf der eigenen Erkenntnis, daß Conductin über eine β -Catenin-Bindungsdomäne an β -Catenin, über eine GSK 3 β -Bindungsdomäne an GSK 3 β und über eine sogenannte RGS-Domäne (Regulator of G-Protein Signalling) an APC-Fragmente bindet. Dadurch kommt es zum zytoplasmatischen Abbau von β -Catenin und in Vertebraten zur Blockade des Wnt/Wingless-Signalwegs. Damit ist klar, daß Conductin ein wichtiger Regulator der β -Catenin-Funktion ist und im Zusammenspiel mit APC zur Tumorsuppression beiträgt.

Davon abgeleitet betrifft die Erfindung ein Mittel zur Diagnose von Tumorerkrankungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das Vorhandensein und die Menge von Conductin, seiner Mutanten und Varianten oder seiner Teile in Körperzellen nachgewiesen

B 01 09 98

3

wird. Dieser Nachweis kann auf der Proteinebene mit spezifischen Antikörpern durchgeführt werden, speziell mit monoklonalen Antikörpern.

Die Diagnose von Tumorerkrankungen kann gemäß der Erfindung auch auf der Genebene erfolgen. Dazu werden mit ausgewählten Primern und cDNA-Sonden, die aus der Gensequenz des Conductins abgeleitet sind,

- das Gen, das für Conductin, seine Mutanten und Varianten oder Teile davon kodiert, bzw.
- mRNA-Sequenzen, die von diesen Genen abgelesen werden, nachgewiesen.

Das erfindungsgemäße Mittel zur Therapie von Tumorerkrankungen enthält Substanzen, die die Wirkung des Conductins im Körper aktivieren/reaktivieren. Das sind vor allem Mittel, die den Genpromoter des Conductins aktivieren bzw. Mittel, die die Stabilität der von den Conductin-Genen abgeleiteten m-RNA-Sequenzen erhöht. Das Hauptziel aller dieser Mittel besteht erfindungsgemäß darin, die Aktivität des Conductins in den Körperzellen zu erhöhen. Dazu kommen u. a. kleinmolekulare Substanzen in Betracht, die z. B. durch High-Througput-Number-Screening gefunden werden.

Die Erfindung umfaßt auch gentherapeutische Mittel, enthaltend Gene, die für Conductin, seine Mutanten und Varianten oder Teile davon kodieren, bzw. mRNA-Sequenzen, die von diesen Genen abgelesen werden.

Unter Schutz gestellt wird ferner das neue Protein Conductin gemäß Abb. 1 - SEQ ID No. 1, seine Mutanten und Varianten sowie Teile davon. Besonders bevorzugte Teilsequenzen sind die Aminosäuren 78-200 (RGS) - SEQ ID No. 2, 343-396 (GSK 3 β -Bindungsdomäne) - SEQ ID. No. 3, 397-465 (β -Catenin-Bindungsdomäne) - SEQ ID No. 4 und 783-833 (Dishevelled Homologie-Region) - SEQ ID No. 5. Zum Schutzzumfang gehören auch Teilsequenzen des Adenomatosis Poliposis Coli (APC),

B 0 1 0 9 9 8

4

gekennzeichnet durch die Aminosäuresequenzen 1464-1604, 1516-1595, 1690-1778 und 1995-2083 als RGS-Domänen-Interaktionsorte.

Gleichermaßen beansprucht werden die analogen cDNA-Sequenzen, insbesondere die volle cDNA-Sequenz des Conductins (Basenpaare 1-2825) gemäß Abb. 2 - SEQ ID No. 6 sowie die Teilsequenzen des Conductins der Nukleotidfolge 446-814 (RGS-Genabschnitt) - SEQ ID No. 7, der Nukleotidfolge 1241-1402 (Genabschnitt der GSK 3 β -Bindungsdomäne) - SEQ ID No. 8, 1403-1609 (Genabschnitt der β -Catenin-Bindungsdomäne) - SEQ ID No. 9 und der Nukleotidfolge 2561-2713 (Genabschnitt der Dishevelled Homologie-Region) - SEQ ID No. 10.

Die Erfindung wird durch die folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Conductin wurde durch einen Hefe 2-Hybrid Screen als β -Catenin-Interaktionspartner identifiziert. Die vollständige cDNA-Sequenz wurde daraufhin isoliert und sequenziert. Die abgeleitete Aminosäuresequenz von Conductin ist in Abb. 1 gezeigt, die Nukleotidsequenz in Abb. 2 und die Gegenüberstellung von Aminosäure- und Nukleotidsequenz in Abb. 3. Conductin besteht aus 840 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 92,8 kDa. Durch Sequenzvergleiche wurde im Conductin eine RGS-Domäne (Aminosäuren 78-200) und eine zu dem Protein Dishevelled verwandte Domäne (Aminosäuren 783-833, Dishevelled Homologie-Region) identifiziert (Abb. 1-3). Die GSK 3 β - und β -Catenin-Bindungsdomänen (Aminosäuren 343-396 bzw. 397-465) wurden durch Interaktionsstudien im 2-Hybrid-System entdeckt (Abb. 4). Es zeigte sich, daß diese Domänen ausreichend und notwendig für die Bindung an GSK 3 β bzw. β -Catenin sind (Abb. 4), wohingegen die RGS- und Dishevelled Homologie-Region nicht beteiligt sind. Die Wechselwirkung von Conductin mit GSK 3 β bzw. β -Catenin wurde auch in Co-Immunpräzipitationsexperimenten biochemisch bewiesen.

Die Wirkung von Conductin auf β -Catenin wurde in SW480 Zellen untersucht. In diesen Zellen ist das Tumor-Suppressor-Genprodukt

B 01 09 98

5

APC mutiert, wodurch es zu einem Anstieg des cytoplasmatischen und vor allem nukleären Gehalts von β -Catenin kommt. Die Einbringung von Conductin in diese Zellen führt zu einem drastischen Abbau von β -Catenin, wodurch die Zelle von cytoplasmatischem und im Zellkern befindlichen β -Catenin depletiert wird (Abb. 4). Diese Wirkung auf den Gehalt von β -Catenin ist gleich stark wie die von nichtmutiertem APC, woraus geschlossen werden kann, daß Conductin ebenfalls als Tumorsuppressor durch Regulation von β -Catenin wirkt. Es wurde außerdem gezeigt, daß Conductin den Wnt/Wingless-Signalweg auch in Xenopus-Embryonen durch seine Wirkung auf β -Catenin hemmt.

Es wurde außerdem festgestellt, daß Conductin mit APC direkt interagiert. APC-Fragmente von Aminosäure 1464-1604, 1516-1595, 1690-1778 und 1995-2083 wurden als Interaktionsstellen für Conductin identifiziert. In Conductin erfolgt die Bindung an APC über die RGS-Domäne; dieser Bereich ist ausreichend und notwendig für die Interaktion. Die anderen Domänen in Conductin sind nicht beteiligt (Abb. 4).



Legende zu den Abbildungen:

Abb. 1

Aminosäuresequenz von Conductin

Die Conductin cDNA kodiert ein Protein von 840 Aminosäuren mit einem berechneten Molekulargewicht von 92,8 kDa. Die RGS-Domäne (doppelt unterstrichen); die β -Catenin-Bindungsdomäne (einfach unterstrichen) und die Dishevelled Homologie-Region sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Abb. 2

Nukleotidsequenz von Conductin von Position 1-2825

Die Sequenzbereiche sind analog zu Abb.1 markiert.

Abb. 3

Gegenüberstellung von Aminosäure- und Nukleotidsequenz von Conductin

Abb. 4

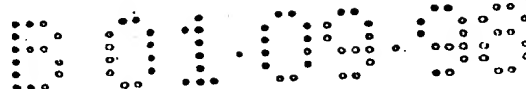
Analyse der Interaktion von Conductin und seinen Teilen mit β -Catenin, APC und GSK 3 β

Das Conductin Protein und abgeleitete Teilstücke sind schematisch dargestellt. Hervorgehoben sind die RGS-Domäne (RGS), die GSK 3 β -Bindungsdomäne (GSK BD) und die β -Catenin-Bindungsstelle (β -BD). Die Interaktion mit β -Catenin mit den APC Fragmenten von Aminosäure 1464-1604 (APCfr.1) und 1516-1595 (APCfr. 2) und GSK 3 β wurde im Hefe 2-Hybrid Assay untersucht und als β -Galaktosidase Einheiten quantifiziert. Man erkennt, daß die Bindung an β -Catenin auf die β -Catenin-Bindungsstelle beschränkt ist, die anderen Teile des Proteins tragen dazu nicht bei. Die Analyse zeigt außerdem die ausschließliche Interaktion von APC mit der RGS-Domäne von Conductin. Vergleichbare Ergebnisse für die Bindung an die RGS-Domäne wurden mit APC Fragmenten von Aminosäure 1690-1778 und 1995-2083 erhalten. Der

B 01 09 98

7

Abbau von β -Catenin in SW480 Zellen durch Conductin wurde nach transienter Expression der angegebenen Proteine und Immunfluoreszenz-Färbung von β -Catenin analysiert. Nur Teilstücke von Conductin, die an β -Catenin binden, führen zu dessen Abbau. Die Analyse zeigt schließlich die Bindung von GSK 3 β an die GSK 3 β -Bindungsdomäne von Conductin.



Patentansprüche

1. Mittel zur Diagnose von Tumoren, enthaltend eine Substanz, mit der
 - Conductin, seine Mutanten und Varianten oder Teile davon bzw.
 - Gene, die für Conductin, seine Mutanten und Varianten oder Teile davon kodieren, bzw.
 - m-RNA-Sequenzen, die von diesen Genen abgelesen werden, nachgewiesen werden.
2. Mittel zur Diagnose von Tumoren nach Anspruch 1, enthaltend spezifische Antikörper gegen Conductin, seine Varianten oder Mutanten oder Teile davon.
3. Mittel zur Diagnose von Tumoren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die spezifischen Antikörper monoklonale Antikörper sind.
4. Mittel zur Diagnose von Tumoren nach Anspruch 1, enthaltend korrespondierende Oligonukleotid-Primer bzw. DNA-Sonden zum Nachweis der Gene und deren Mutationen.
5. Mittel zur Diagnose von Tumoren nach Anspruch 1, enthaltend korrespondierende Oligonukleotid-Primer bzw. DNA-Sonden zum Nachweis der RNA-Sequenzen.
6. Mittel zur Therapie von Tumoren, enthaltend eine Substanz, die die Wirkung des Conductins im Körper aktiviert/reaktiviert.
7. Mittel nach Anspruch 6, enthaltend eine Substanz, die den Genpromoter des Conductins aktiviert.
8. Mittel nach Anspruch 6, enthaltend eine Substanz, die die Stabilität der mRNA-Sequenzen erhöht.
9. Mittel nach Anspruch 6, enthaltend eine Substanz, die die Aktivität des Conductins erhöht.

B 01 09 98

10. Conductin, seine Varianten und Mutanten sowie Teile davon.

11. Conductin nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch die Aminosäuresequenz 1-840 gemäß Abb. 1 (SEQ ID No. 1), wobei Abb. 1 Bestandteil dieses Anspruchs ist.

12. Teilsequenz des Conductins nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch die Aminosäuresequenz 78-200 (RGS-Domäne) der Abb. 1 (SEQ ID No. 2).

13. Teilsequenz des Conductins nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch die Aminosäuresequenz 343-396 (GSK 3 β) der Abb. 1 (SEQ ID No. 3).

14. Teilsequenz des Conductins nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch die Aminosäuresequenz 397-465 (β -Catenin-Bindungsdomäne) der Abb. 1 (SEQ ID No. 4).

15. Teilsequenz des Conductins nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch die Aminosäuresequenz 783-833 (Dishevelled Homologie-Region) der Abb. 1 (SEQ ID No 5).

16. Teilsequenzen des Adenomatosis Poliposis Coli (APC), gekennzeichnet durch die Aminosäuresequenzen 1464-1604, 1516-1595, 1690-1778 und 1995-2083 als RGS-Domänen-Interaktionsorte.

17. cDNA-Sequenz von Conductin, seiner Varianten oder Mutanten oder Teilen davon.

18. cDNA-Sequenz des Conductins der Nukleotidfolge 1-2825 der Abb. 2 (SEQ ID No. 6), wobei Abb. 2 Bestandteil dieses Anspruchs ist.

19. cDNA-Teilsequenz des Conductins der Nukleotidfolge 446-814 (RGS-Genabschnitt) der Abb. 2 (SEQ ID No. 7).

B 01 09 98

10

20. cDNA-Teilsequenz des Conductins der Nukleotidfolge 1241-1402 (Genabschnitt der GSK 3 β -Bindungsdomäne) der Abb. 2 (SEQ ID No. 8).

21. cDNA-Teilsequenz des Conductins der Nukleotidfolge 1403-1609 (Genabschnitt der β -Catenin-Bindungsdomäne) der Abb. 2 (SEQ ID No. 9).

22. cDNA-Teilsequenz des Conductins der Nukleotidfolge 2561-2713 (Genabschnitt der Dishevelled Homologie-Region) der Abb. 2 (SEQ ID No. 10).

23. Verwendung des Conductin-Gens für die Gentherapie von Tumorerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Vektor mit dem Conductin-Gen konstruiert wird, anschließend ein Gentransfer in den menschlichen Körper erfolgt und damit die Aktivität des Conductins in Körperzellen wiederhergestellt wird.

B 01 00 00 00

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Wege zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen durch Ausnutzung molekularbiologischer Zusammenhänge bei der Tumorentstehung.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Kontrolle der Regulation von β -Catenin in Körperzellen zu entwickeln.

Gegenstand der Erfindung ist ein neues Protein, welches an β -Catenin bindet und zu dessen zytoplasmatischen Abbau führt. Dieses Protein hat die Aminosäuresequenz gemäß Abb. 1 und wurde als CONDUCTIN bezeichnet.

Vom Vorkommen und der Wirkung des Conductins in Körperzellen abgeleitet werden Mittel zur Diagnose und zur Therapie von Tumorerkrankungen entwickelt.

B 01 09 98

1/5

MSSAVLVTLIPDPSSSFREDAPRPPVPGEGETPPCQPSVGKVQSTKMPVSSNARNED 60
GLGEPEGRASPDSPLTRWTKSLHSLLDGDQDGAYLFTFLEREKCVDTLDFWFACNGFRQM 120
NLKDTKTLRVAKAIYKRYIENNSVVSQOLKPAKTYIRDGIKKQOIGSVMDQAQTEIQA 180
VMEENAYQVFLTSDIYLEYVRS GGENTAYMSNGGLGSLKVLCGYLPTLNEEEWT CADLK 240
CKLSPTVVGLSSKTLRATASVRSTETAENGFRSEKRS DPVNPYHVGSGYVFAPATSANDS 300
ELSSDALTDSSMSMTDSSVDGVPPYRMGSKQLQREMHR SVKANGQVSLPHFPRTHLRPK 360
EMTPVEPAFAFAELISRLEKLELESRSLEERLQOTREDEEKEGSEQALSSRDGAPVO 420
HPLALLPSGSYEEDPQTILDDHLSRVLKTPGCQSPGVGRYSRSPSRSPDHHHQHHHQCH 480
TLLSTGGKLPVAAACPLLGGKSFLTQTTKHVHHYIHHHAVPKTKEEIEAEATQVRCL 540
CPGGTDYYCYSKCKSHPKAPEPLPGEQFCGSRGGTLPKRNAKGTEPGLALSARDGGMSSA 600
AGGPQLPGEEDRSQDVWQWMLSESRQSKSKPHSAQSIRKSYPLESARAAPGERVSRHHL 660
LGASGHSRSVARAHFPTQDPAMPPLTPPNTLAQLEACRRLAEVSKPQKQRC CVASQORD 720
PNHSAAGQAGASPEANFSLAPEDHKEPKKLASVHALQASELVVITYFFCGEEIPYR PMLKA 780
QSLTLGHFKEQLSKKGNRYRYFFKKASDEFACGAVFEEIWDDET VLPMEGRILCKVERID 840

010099

3/5

[illegible]

Abb. 3

B 0 1 0 9 9 9

4/5

TGC TAC AAW ACA GGG TCC GCG TCC CTC GAC CAC CAC CAC CAG CAC CAC CAC CAT CAG CAG
E V S P P S P S P D H H H Q H H H H O Q

TGT CAT ACC GTT TTT TCC ACT GCG GCG AAG CTG CCG CCG CTC GGT GGT TCC CCG CTC CTG
C H C L L S T G G K L P P V A A C P L L

GGA GTT AAG ACC GTT CTC AAG AAA CAG ACG ACG AAG CAC GTT CAC CAC CAC TAC ATC CAC
D H H A F L T F Q T T K H V H H H Y I H

GAT GA GTT TTT TTT AAG ACT AAG CAG AAG ATC GAG GGA GGA GGT ACT CAG AAG CTC GCG
H H A V F K T Y E E I E A E A T Q R V P

TGC GTT GTT GTT GGT GGA AAG GAT TAT TAT TGC TAC TCC AAA TGC AAA AGC CAC GCG AAG
P L C F G G T F Y Y C Y S K C K S H P K

GTT GCA GAT AAG CTC GGT GCG AAG CAG TTT TGT GCG AGC AAG GGT GGT ACC TTG CCA AAG
A F E F L F G E O F C G S R G C T L P F

GGA GAT GCA AAG GCG ACC GAA CCG GGT GTT GCA CTG TCG CCG AGG GAT GGA GGG ATG TCG
P H P F G T E P G L A L S A P D G G M S

AGT GCA TCG GCG GCG CCG AAG CTC GTT GCG GAA GAA GCA GAC CCG TCA CAG GAT GTC TCG
S A L G G P Q L P G E E G D R S Q D V W

GAG TCG ATG GTT GAG ACT GAG GCG CAG AAG TCC AAG CTC GAT AGT ACC CAA AGC ATA
Q M M L E S E P Q S K S K P H S A Q S I

AAG AAG ACC TAC GCA CTC GAG TCT GCG CGT GCG GCG CCA GGA GAA GCA GTC AGC CCG CAG
R K S V P L E S A R A A P G E R V S R H

CAT CTC TTT GCG GCG AAG GCA CAC TCC CCG TCA GTG GCG CCG GGT CAC CCA TTT ACC CAG
H L L L A S G H S R S V P R A H P F T Q

GAC GTT GCA ATG GGT ACC GTT ACC CCA CCG AAG ACT TTT GCA CAG CTA GAG GAA GCC TGC
D E A M P P L T P P N T L A Q L E E A C

GCG AAG GTT GCA GAG GTG TCG AAG CCG CAG AAG CAG CCG TGC TGC GTG GCC AGT CAG CAG
P F L A E V S K P Q K Q R C C V A S Q Q

AAG GAG AAG AAG CAC TCG GGT GGT GGT CAG GCA GGA GCG TCA CCG TTC GCC AAG CCA AGC
R D P N H S A A G Q A G A S P F A N P S

CTG GGT GCA GAA TAT CAC AAG CAG CCA AAG AAA CTG GCA AGT GTC CAC GCG CTC CAG GCC
L A F E D H K E P K K L A S V H A L Q R

AGT GAG ATG GGT GTC ACC TAC TTT TTC TGT GGA GAA GAA ATT CCA TAC AAG AGC ATG CTG
E E L V V T Y F F C G E E I P Y R R M L

AAG GGT GCA AGC TTG ACC CTG GCG CAC TTC AAG GAG CAG CTC AGT AAA AAG GGA AAT TAC
H A C S L T L G H P K E Q L S K K G N Y

AAT TAT GTT CTC AAG AAG GCG AGT GAC GAA TTT GCG TTC GGA GCA GTT TTT GAG GAG ATC
H V T F K K A S D E F A C G A V F E E I

TGC GAT AAG GAG AAG GTG CTC CCG AGT TAC GAA GCG AAG ATC CTG GCG AAA GTG GAG AAG
V F C E T V L P M Y E G F I L G K V E R

ATG GCA GCA AAG
I H R P

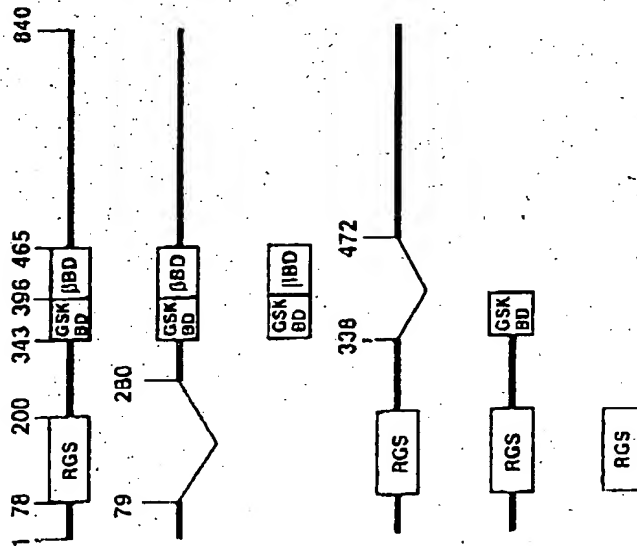
DE 44 15 381 A1

5/5

Abbau von β -Catenin
in SW480 Zellen

Interaktion mit

β -Catenin APC #1 APC #2 GSK3 β



Conductin
Konstrukte

ja

ja

nein

nein

nein

nein

18

n.d.

670

0

84

0

9

0

0

260

250

390

6

0

0

190

110

390

220

490

1060

0

0

0